

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.043

· 专论与综述 ·

宫颈人乳头瘤病毒感染的药物治疗*

董煜¹ 刘源¹ 钱文艳² 张稼闻³ 邬素芳^{1△}

(1 上海交通大学医学院上海交通大学附属第一人民医院 上海 200000;

2 昆山市中医院 江苏 昆山 215300; 3 上海第十人民医院 上海 200000)

摘要: 宫颈癌是妇科三大恶性肿瘤之一。根据 GLOBOCAN 2008 数据统计,在中国女性所有恶性肿瘤中,发病比占 6.3%,死亡比占 4.6%。宫颈癌的发生与宫颈 HPV 感染存在密切关系。2012 年 NCCN 指南提出 >30 岁的女性推荐 HPV DNA 检查与细胞学检查结合用于宫颈癌的筛查。单纯 HPV 检测阳性时,患者可以选择继续观察随访。但事实上,妇科医生在临床诊疗过程中发现很多病人心理上无法接受对疾病不进行处理。而一些过度治疗方案包括 LEEP,冷刀锥切,宫颈局部激光治疗等又有可能造成宫颈机能不全,继发宫颈管狭窄,早产及低体重出生儿等不良结果。若积极处理的话有多种治疗方案可供选择。但是对于有生育要求的女性在治疗方案的选择上应该尤为慎重。本文对目前相关治疗方案的治疗效果及其能否阻止宫颈病变的进展等方面进行总结。旨在解决临床医生和患者共同关注的问题。

关键词: 宫颈癌;人乳头瘤病毒;疫苗;光动力学疗法;干扰素

中图分类号: R711.74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)17-3357-03

Medication for Cervical Human Papillomavirus Infection*

DONG Yu¹, LIU Yuan¹, QIAN Wen-yang², ZHANG Jia-wen³, WU Su-fang^{1△}

(1 Shanghai First people's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200000, China; 2 Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan, Jiangsu, 215300, China; 3 Shanghai Tenth people's Hospital, Shanghai, 200000, China)

ABSTRACT: Cervical cancer is one of the most frequent cancers in gynecology disease. According to GLOBOCAN 2008, the cervical cancer prevalence was 6.3% and the mortality was 4.6% of all the cancer in Chinese women. Human papillomavirus (HPV) is associated with the development of cervical cancer. 2012, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommended combination of HPV DNA and cytology test for women older than 30 years old. Women may resume routine screening when simply HPV test positive. In fact, most patients would not accept revisit observation without any therapy. Surgeries such as loop electrosurgical excision procedure (LEEP)/cold knife conization or laser ablation will damage the function of the cervix and cause cervical stenosis, preterm delivery and low birth weight. There are some appropriate treatments. We should be cautious about choosing an option especially for women aspiring to have children. Our review summarized the effectiveness of these therapies and answered whether they can prevent progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Aim at figuring out common concerns for gynecologists and patients.

Key words: Cervical Cancer; Human Papillomavirus (HPV); Vaccine; Photodynamic Therapy; Interferon

Chinese Library Classification(CLC): R711.74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3357-03

前言

宫颈癌是妇科三大恶性肿瘤之一。根据 GLOBOCAN 2008 数据统计,在中国女性所有恶性肿瘤中,发病比占 6.3%,死亡比占 4.6%。宫颈癌的发生与宫颈 HPV 感染存在密切关系^[1]。2012 年 NCCN 指南提出推荐大于 30 岁的女性 HPV DNA 检查与细胞学检查结合用于宫颈癌的筛查。单纯 HPV 检测阳性时,患者很难接受继续观察随访。而一些过度治疗方案包括

LEEP,冷刀锥切,宫颈局部激光治疗等有可能造成宫颈机能不全,继发宫颈管狭窄,早产及低体重出生儿等不良结果^[2-4]。本文对目前相关研究进展进行总结。

1 宫颈癌

宫颈癌的病因很复杂,最主要的是 HPV 感染。其他还包括过早开始性生活,多次孕产史,生殖道感染(衣原体,淋球菌,HSV2),艾滋病,免疫抑制治疗,吸烟,社会地位低^[5]。宫颈癌的

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81201541)

作者简介:董煜(1987-),女,硕士,主要研究方向:妇科肿瘤, E-mail: dongyu924@163.com

△ 通讯作者:邬素芳,女,博士,硕士生导师,主要研究方向:宫颈癌基础与临床, E-mail: wsf_sfph@163.com

(收稿日期:2014-12-11 接受日期:2014-12-29)

发生是由量变到质变的过程。在移行带形成过程中,宫颈上皮化生过度,加上外来物质刺激(如 HPV),未成熟的化生鳞状上皮或增生的鳞状上皮细胞可出现间变或不典型的表现,形成宫颈上皮内瘤变(CIN)。随着 CIN 的继续发展,突破基底膜,浸润间质,则形成宫颈浸润癌。一般从 CIN 发展为浸润癌需 10-15 年。

2 HPV 感染与宫颈癌的关系

至少 80% 的女性一生中会感染 HPV。在 3 年随访中绝大部分(90%)HPV 感染会被自身的免疫系统清除,10% 形成慢性感染,其中 1% 会发展成为宫颈癌^[6],特别是高危型 HPV 感染^[7]。Pista 等对 582 个病例(177 个 CIN2, 341 个 CIN3 和 64 个宫颈癌)进行研究发现,97.9% 的病例感染了 HPV^[8]。其中 CIN2, CIN3 和宫颈癌患者 HPV 感染率分别为 95.5%, 99.4% 和 96.9%。最常见的 HPV 分型为 16。HPV53 和 73 常常伴随着其他高危型 HPV 的感染。

3 HPV 感染的检测及治疗

3.1 HPV 检测

HPV 的检测主要有两种: 高危型 HPV DNA 检测和 HPV 基因分型检测。2009 年之前, Digene Hybrid Capture2 是唯一的 HPV 检测方法。随后 FDA 又相继通过了 Cervista 和 Cobas 检测方法^[9]。Arundhati 等研究发现当 Digene Hybrid Capture2 检测结果为可疑值时(1-2.5)Cobas 检测结果更为可靠,而且可以避免重复检测^[10]。Murphy 等对 7 篇随机对照试验中年龄在 20-69 岁之间的妇女进行 Meta 分析发现: HPV 检测比传统细胞学检测更精确。在第一轮筛查中检测出更多的 CIN3 及以上病变(RR=1.67 CI 1.27-2.19)^[11]。在第二轮筛查中找到更少的 CIN3 及以上病变(RR=0.49 CI 0.37-0.66)。另外值得提出的是 HPV 筛查更能检出 CIN1 和 CIN2 病变, 这些病变是在年轻人群中是可以自然消退的, 检出后则易影响生活质量。因此筛选时间的选择有待进一步探讨。Dorien 等对 44938 位妇女(29-56 岁)进行随机对照试验发现: 5 年后再次筛查, 试验组(第一、二次筛查都采用 HPV DNA 联合细胞学)比对照组(第一次筛查采用细胞学, 第二次采用 HPV DNA 联合细胞学)检出较少的 CINIII 及以上病变(RR=0.73, P=0.023)^[12]。

3.2 HPV 感染的治疗

3.2.1 HPV 疫苗 现今应用的 HPV 疫苗主要有两种: 针对 HPV16/18 (Cervarix) 和针对 HPV6/11/16/18/ (Gardasil)。在 Yoshikawa 的研究中, 实验组 509 人在 0,2,6 个月分别注射一次 0.5ml 四价 HPV 疫苗(Gardasil), 对照组为 512 人^[13]。疫苗组与对照组平均随访时间分别为 22.7 和 22.8 个月。数据显示, HPV6, 11, 16 和 18 的感染率或相关生殖道疾病(病理证实与 HPV6, 11, 16 和 18 感染有关的 CIN、VIN、VaIN、外生殖器疣或外阴/阴道/宫颈癌)的发生在疫苗组合对照组分别是 0.4 和 3.1 每 100 人年。相比对照组而言, 疫苗组 HPV6, 11, 16 和 18 的感染率或相关生殖道疾病的发生率降低了 87.6%(95%CI, 59.2-97.6)。其中仅对相关生殖道疾病而言, 疫苗组和对照组的

发生率为 0.0 和 0.6 每人年。由此得出疫苗预防疾病的效果为 100%(95%CI:-10.4-100%)。注射疫苗主要的副反应是头痛和注射部位的疼痛。总的来说, 大多数(>90%)的副反应是轻到中度即可以忍受的。Szarewski 等对 18644 位年龄在 15-25 岁之间的健康妇女进行随机对照试验(1:1 随机注射 HPV16/18 疫苗或甲肝疫苗), 随访 4 年观察病毒学及组织病理学结果发现: 现今或既往无 HPV16/18 感染的妇女, 疫苗对 6 个月持续感染的效力是 90.3%, 对 CIN1 以上的效力是 91.8%, 对 CIN2 以上的效力是 94.6%^[14]。既往有 HPV16/18 感染的妇女疫苗对 6 个月持续感染的效力是 72.3%, 对 CIN1 以上的效力是 67.2%, 对 CIN2 以上的效力是 68.8%。HPV16/18 疫苗短期内并不能改善 HPV 感染患者的预后, 但是能否通过预防重复感染而改善远期预后还有待进一步研究。值得指出的是, HPV 感染妇女在注射疫苗后, 仍需要参加常规的宫颈癌筛查(包括细胞学及 HPV 检测)。另外, HPV16/18 疫苗还有交叉保护作用, 能预防感染 HPV31, 33, 45。

3.2.2 干扰素 近几年关于干扰素对宫颈 HPV 感染的研究甚少。Daniela 对 10 个患者(6 个 CIN2, 4 个 CIN3)进行研究发现: 10 位患者中 5 人达到了良好治疗效果(阴道镜活检证实 CIN2/3 消退至 CIN1 或达到完全消退)^[15]。另外 5 为没有治疗效果(活检证实仍为 CIN2/3)。治疗失败的 5 位都有吸烟病史。其中人重组干扰素- α 2b 通过 1 mL 注射器注射在病变部位, 隔天 1 次, 每次 3,000,000UI, 共 18 次至疗程结束。同样, Mardegan 等也对 8 名患者(5 个 CIN2, 3 个 CIN3)进行了相似研究, 最后研究发现, 62.5%(5/8)达到了良好的治疗效果, 37.5%(3/8)治疗失败^[16]。3 名治疗失败的患者都有吸烟病史。可见吸烟会在一定程度上影响人重组干扰素- α 2b 的治疗效果。李爱禄等研究了 85 例宫颈 HPV 感染患者, 治疗组 64 例用人重组干扰素 a2b(辛复宁)治疗 3 疗程, 对照组 64 例^[17]。结果治疗组 HPV 感染转阴率为 78.12%, 对照组转阴率为 9.5%, 证明辛复宁对宫颈 HPV 感染后良好的治疗效果。

3.2.3 光动力学疗法 光动力学疗法的原理是使光敏物质在细胞内聚集, 通过光线照射对这些靶细胞造成不可逆的损伤以达到治疗的目的。Barnett 对 25 个病例进行随机对照试验发现治疗后 HPV 清除率为 60%(6/10)^[18]。其中 HPV 感染的诊断是由组织学变化得出的。但是没有进行 HPV 基因分型。在 Barnett 的试验中, ALA 与凝胶混合后应用在宫颈局部。该试验发现光动力学疗法并不能促进 CIN 的消退或阻止其进展。Ichimura 对 31(2 个 CIN2, 29 个 CIN3)位妇女随访发现治疗 3 个月后, 28 个患者达到了完全消退^[19]。随访 12 个月发现 HPV 清除率为 76%(22/29), 有意思的是感染的 HPV 基因型发生了变化, 提示可能有重复感染。在 Wang 的研究中, 5 为患者(4 个 CIN2, 1 个 CIN1)在 6 个月随访时全部达到了完全消退^[20]。Yamaguchi 发现在 105 例(4 个 CIN1, 6 个 CIN2, 95 个 CIN3)患者中, 94 例在治疗后 3 个月达到了完全消退^[21]。Soergel 对 24 例患者随访 6 个月发现 15 例达到了完全消退^[22]。可见大多数试验认为光动力学疗法有一定的治疗效果, 但其试验设计欠佳, 为非随机对照试验。因此对于光动力学疗法的确切疗效还有待进一步研究

证实。

总之,HPV 疫苗可以有效预防 HPV 感染及相关疾病的发生,有必要在国内推广使用。吸烟可能影响干扰素对 HPV 感染的治疗效果。对于光动力学疗法,各研究结果有所差异,但我们仍推荐其在 CIN 及 HPV 感染上的应用。原因如下:1.光动力学疗法是安全的^[23],而且治疗没多大不适,可以被广大患者接受。2.中国大多数患者不能接受对自己的疾病不进行任何治疗。

参考文献(References)

- [1] Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. The Journal of pathology, 1999, 189(1): 12-19
- [2] Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, et al. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1996, 75(2):139-143
- [3] Jin G, Lanlan Z, Li C, et al. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2014, 289(1): 85-99
- [4] Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix[J]. Gynecologic oncology, 2006, 103(2): 604-607
- [5] Mocarska A, Starosawska E, Zelazowska-Cielińska I, et al. Epidemiology and risk factors of the cervical squamous cell carcinoma [J]. Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, 2012, 33(194): 101-106
- [6] Deligeorgiou E, Giannouli A, Athanasopoulos N, et al. HPV Infection: Immunological Aspects and Their Utility in Future Therapy [J]. Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2013, 2013(2013): 540580-540580
- [7] Gabutti G, Tosatto R, Pasciullo G, et al. Epidemiological and clinical impact of the HPV-related tumors in both sex [J]. Minerva ginecologica, 2013, 65(2): 223-240
- [8] Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, et al. Human Papillomavirus Type Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 and Cervical Cancer in Portugal: A CLEOPATRE II Study [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2013, 23(3): 500-506
- [9] Priebe AM. Cervical Cancer Screening Guidelines and the Future Role of HPV Testing [J]. Clinical obstetrics and gynecology, 2013, 56(1): 44-50
- [10] Rao A, Sandri MT, Sideri M, et al. Comparison of hybrid capture 2 High-Risk HPV results in the low positive range with cobas HPV Test results from the ATHENA study[J]. Journal of Clinical Virology, 2013, 58(1): 161-167
- [11] Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34(5): 443-452
- [12] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial[J]. The lancet oncology, 2012, 13(1): 78-88
- [13] Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18–26 years [J]. Cancer science, 2013, 104(4): 465-472
- [14] Szarewski A, Poppe WJ, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18[J]. International Journal of Cancer, 2012, 131(1): 106-116
- [15] Daniela RM, Douglas RA, Ariana MB, et al. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon- α 2b[J]. Tumori, 2011, 97(5): 578-584
- [16] Mardegan MC, Ramos MC, Adad SJ, et al. Immunological evaluation of vaginal secretion in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated with intralesional interferon alpha-2b [J]. European journal of gynaecological oncology, 2011, 32(3): 297-302
- [17] 李爱禄, 贺锦曦, 饶靖红, 等. 重组人干扰素 α 2b 阴道泡腾胶囊治疗宫颈 HPV 感染 64 例临床分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(5): 395-396
- [18] Li Ai-lu, He Jin-xi, Rao Jing-hong, et al. Recombinant human interferon α 2b for cervical HPV infection: 64 cases [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2010, 26(5): 395-396
- [19] Barnett AA, Haller JC, Cairnduff F, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia[J]. International journal of cancer, 2003, 103(6): 829-832
- [20] Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia [J]. International Journal of Clinical Oncology, 2003, 8(5): 322-325
- [21] Wang J, Xu J, Chen J, et al. Successful photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for five cases of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2012, 282(3): 307-312
- [22] Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Oncology, 2005, 69(2): 110-116
- [23] Soergel P, Wang X, Stepp H, et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate[J]. Lasers in surgery and medicine, 2008, 40(9): 611-615
- [24] Soergel P, Locher-Schulz R, Hillemanns M, et al. Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinate and methylaminolevulinate upon the integrity of cervical epithelium [J]. Lasers in surgery and medicine, 2010, 42(9): 624-630